1933
-ania Medical Library

Ueber das Verhalten des Reststickstoffs im Blut nach Arseninjektionen

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der
medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

Otto Klingelhöfer

aus

Endbach

Giessen 1933

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Giessen

Referent: Privatdozent Dr. H. E. Büttner.

Die Arbeit wurde gemacht im Rahmen einer Serie von Untersuchungen über das Verhalten des R N im Blute nach Injektion verschiedener Substanzen. Anlaß zu diesen Experimenten gab eine Beobachtung Büttners, der bei einem leuchtgasvergifteten Patienten R N-Bestimmungen ausführte und dabei außerordentlich niedrige Werte fand. Büttner[1]) ergänzte diesen Fall durch Versuche an vergifteten Kaninchen und konnte dabei eindeutig das Ergebnis beim Menschen bestätigen. Er erklärte die R N-Verminderung als Folge einer Oxydationshemmung und dadurch bedingten verminderten Eiweißzerfalls, eine Erklärung, die ja bei der für Leuchtgas charakteristischen Hämoglobinbindung und der daraus resultierenden Ausschaltung des Hb als O_2-transporteur durchaus einleuchtend ist. Im Anschluß an diese Arbeit untersuchte Ohnacker[2]) bei Kaninchen den Reststickstoff im Blut nach Phosphorinjektionen und kam zu dem Ergebnis, daß kleinere Dosen den R N-Spiegel senken, größere dagegen ihn beträchtlich über die Norm zu steigern vermögen. Er erklärt dieses biphasische Verhalten der R N-Kurve im ersten Fall durch den als Folge der oxydationshemmenden Wirkung des Phosphors herabgesetzten Eiweißabbau und die dadurch verminderte Entstehung der als R N zusammengefaßten Stoffwechsel-Komponenten. Die R N-Steigerung bei toxischen Dosen sieht er umgekehrt als die Folge eines gesteigerten Zerfalls von Eiweißsubstanzen an. Zum selben Ergebnis kam Burk[3]), der Kaninchen mit chlorsaurem Na vergiftete. Er glaubt, die R N-Verminderung nach kleinen Dosen durch die sofort eintretende deutlich verstärkte Diurese erklären zu können. Aber auch er nimmt als Ursache für das starke Ansteigen der Kurve nach hohen Dosen vermehrte R N-Bildung infolge toxischen Eiweißzerfalls an, mit der die Diurese nicht Schritt zu halten vermag.

Um die durch Büttner und Ohnacker gegebene Deutung der Verminderung der RN-Werte als eine Folge von intermediären

Oxydationsstörungen zu kontrollieren und gegebenenfalls zu stützen, machten wir dann eine Reihe von Untersuchungen an Menschen und Kaninchen, denen wir Arsenpräparate injizierten. Erklärt man sich doch seit langem die therapeutische Wirkung des Arsens als eine Hemmung oxydativer Prozesse und dadurch bedingter beschleunigender Wirkung auf assimilatorische Vorgänge. (Literatur weiter unten.)

Abteilung I Versuche am Menschen:

Zur Injektion benutzten wir das Arsylen, ein Präparat, das in unserer Klinik neben Solarson besonders bei der parenteralen Arsentherapie verwandt wird. 2 ccm dieser Lösung enthalten 45 mg As. Wir injizierten unseren Pat. an 10—12 Tagen hintereinander je 2 ccm Arsylen und untersuchten sowohl vor der Kur als auch im Verlauf derselben und, wo es möglich war, auch noch Tage und Wochen nach dem Absetzen der As-Injektionen den Gesamt- und den Reststickstoff im Blute. In einigen Fällen kontrollierten wir auch regelmäßig oder in anderen Fällen wenigstens vor Beginn und gegen Ende der Arsenkur die Hämoglobin- und Erythrozytenwerte. Die Ernährung der Pat. wurde nicht schematisiert. Bestimmt wurde nicht nur der Rest-, sondern auch der Gesamtstickstoff, um einen Ueberblick über ev. prozentuale Verschiebungen innerhalb des R N : G N-Verhältnisses zu bekommen. Die Entnahmen wurden an den betreffenden Tagen etwa zur selben Zeit morgens gegen 10 Uhr gemacht und die Bestimmung der G N und der R N-Werte nach der Kjeldahl-Methode, modifiziert nach Pincussen, durchgeführt. Eine Reihe von Lehrversuchen und wiederholt durchgeführte Kontrollversuche gaben Auskunft über die Genauigkeit und die Fehlerbreite des Verfahrens.

Versuch I (s. Tabelle)

Diagnose: Rheumatische Beschwerden.

Wie die Tabelle zeigt, ging der R N in diesem Fall im Verlaufe von 8 Tagen von 46 auf 21 mg herunter, während die G N-Kurve

von 950 auf 1120 mg leicht ansteigt. Noch viel augenfälliger ist die prozentuale Verminderung des R N im Vergleich zum G N. Vor der Arsenkur betrug die R N-Quote 4,8%, am Ende der Kur waren es nur noch 1,72%. Nun finden wir ja auch schon normaliter nicht unbeträchtliche Schwankungen der R N- und vor allem auch der G N-Kurve und dadurch bedingt auch Schwankungen des prozentualen Verhältnisses. Jedoch liegt die hier gefundene Senkung weit außerhalb der unteren Grenze der normalen Schwankungsbreite. Bei diesen Pat. bestimmten wir auch jedesmal gleichzeitig Hb und Erythrozyten. Die Tabelle zeigt, daß keine deutliche Veränderung des roten Blutbildes während der As-Injektion eintrat. Leider mußte der Pat. bald nach Absetzen des As aus der Klinik entlassen werden, so daß keine weiteren Untersuchungen über den R N und kein weiteres Blutbild gemacht werden konnte. Wägungen am 9. 4. und 16. 4. zeigen keine Gewichtsänderung. Die Zeit war ja auch wohl zu kurz, als daß man bereits einen therapeutischen Einfluß des As hätte erwarten dürfen.

Versuch II

Diagnose: Coli-Cystopyelitis.

Im 2. Versuch sehen wir ein minder deutliches aber immerhin stetiges Zurückgehen des R N, vor allem auch wieder im Vergleich zum G N. Das Hämoglobin geht von 65% auf 58 % herunter, die Erythrozyten von 4,09 auf 3,86 Mill. Das ist durchaus keine deutliche Senkung und kann durch methodische Fehler seine Erklärung finden. Das Gewicht stieg innerhalb von 8 Tagen von 46,5 auf 47,6 kg.

Versuch III

Diagnose: Ca der Haut. Ostipation.

Obwohl auch hier der R N, besonders wieder prozentual zum G N, etwas heruntergeht, so liegen doch diese geringen Aenderungen durchaus innerhalb der normalen Schwankungen des R N-Spiegels und können deshalb nicht in irgendeinem Sinne eindeutig verwertet werden. Dasselbe gilt auch für Hb und Erythrozyten. Warum wir

bei den R N-Kurven in diesem und dem vorhergehenden Falle, die doch beide deutlich noch Tendenz zum Fallen zeigen, keine überzeugendere Wirkung nachweisen konnten, lernten wir erst später kennen. In den nun folgenden Versuchen sahen wir nämlich, daß es oft 10—12, ja 15 und mehr Tage dauerte, bis — oft plötzlich — ein deutliches Heruntergehen der RN-Kurve sich herausstellte.

Versuch IV

Diagnose: Asthma bronchiale.

Hier sehen wir erst am 13. Tage eine deutliche Senkung eintreten, nachdem 10 Tage lang As gegeben wurde, die Injektionen aber bereits seit 3 Tagen abgesetzt worden waren, ein Beweis dafür, daß diese relativ kleinen Dosen nicht sofort wirken, sondern erst bei chronischer Therapie einen Effekt zeitigen. In diesem Fall konnten keine Gewichts- und Blutbestimmungen gemacht werden.

Versuch V

Diagnose: Sekundäre Anämie.

Dieser Fall ist besonders charakteristisch. Nach einem anfänglichen Anstieg des R N-Spiegels von 17 auf über 38 mg und von 1,6 auf 3% sehen wir am 16. Tage nach dem Beginn der Kur und 2 Tage nach dem Aussetzen der Injektion eine Verminderung des R N bis auf 9 mg, ein Wert, wie man ihn normalerweise niemals findet. Gleichzeitig geht der G N von 1050 auf 662 mg herunter, trotzdem sehen wir noch ein prozentuales Absinken der R N-Kurve von 1,62 auf 1,36%. Das Körpergewicht stieg in der angegebenen Zeit von 61,8 auf 65 kg.

Versuch VI

Diagnose: gesund (Selbstversuch).

Auch dieser Versuch, den ich an mir selbst durchführte, zeigt wieder, daß es längere Zeit dauert, bis die deutliche Reaktion eintritt. Nach anfänglichen geringfügigen Schwankungen zwischen 18

und 22 mg sahen wir zufällig wieder am 16. Tage und 3 Tage nach der letzten Arseninjektion die RN-Kurve ihren tiefsten Wert erreichen. Bei einer Bestimmung 10 Tage später ist der RN wieder auf der Ausgangshöhe von 20 mg, die wahrscheinlich schon Tage vorher erreicht war, angelangt. Das Körpergewicht änderte sich nicht während der Zeit, die Erythrozyten stiegen bei annähernd gleichbleibenden Hb-Werten von 4,7 auf 5,5 Mill.

Versuch VII u. VIII

Diagnose: 7. Nervosität. 8. Dysmenorrhoe.

Auch diese beiden Fälle zeigen nach 8—12 Tagen denselben Effekt einer starken RN-Verminderung, die wie der Versuch VIII veranschaulicht, allmählich ansteigend wieder normalen Werten Platz macht. Außerdem sehen wir besonders in Fall 7 wiederum ein deutliches Ansteigen des Körpergewichts um mehr als 2 kg.

Versuch IX u. X

Diagnose: 9. Tbc. pulmonum. 10. chronische Bronchitis.

Der 1. Fall zeigt ein wenig eindeutiges Ergebnis, die festzustellende Senkung ist zu geringgradig, um bei einer Beweisführung verwendet werden zu können, es handelt sich bei dieser Pat. um eine schwere Phthise in stark reduziertem Ernährungszustand. Der 2. Fall zeigt eine immerhin deutliche Senkung der RN-Kurve bis auf 12 mg und ein nachheriges Anschwellen bis zu einem Wert, der um 10 mg über der Ausgangshöhe liegt. Die Pat. nahm etwa $1^1/_2$ kg an Gewicht zu.

Die in allen Fällen klinisch durchgeführten Bestimmungen der täglichen Harnmengen lassen keine wesentlichen Unterschiede vor und während der Kur erkennen. Am ehesten könnte man noch eine leichte Einschränkung der Diurese während der As-Injektion aus den Kurven herauslesen.

Abteilung II Versuche an Kaninchen:

Da diese dauernden Untersuchungen doch für die Pat. zum mindesten eine große Belästigung darstellen — man überlege sich nur, daß wir zu jeder Untersuchung 6—7 ccm Blut brauchten, die aus der Cubitalvene entnommen wurden —, machten wir noch eine Reihe von Kaninchenversuchen. Zunächst injizierten wir auch wieder verhältnismäßig kleine Dosen, etwa 1 mg/kg und pro Dosis 2—2,5 mg As. Schon 2—3 Tage vor der ersten Untersuchung bekamen die Tiere Rübenkost, um die eventuell möglichen, durch die verschiedene Ernährung bedingten Schwankungen des Blutstickstoffspiegels nach Möglichkeit auszuschalten. An 2—3 Tagen vor Beginn der As-Injektionen wurde der Rest und der G N allmorgendlich untersucht, um einen Ueberblick über die normalen Schwankungen des Stickstoffs beim Kaninchen zu bekommen, und die auf das Arsen eintretende evtl. Reaktion kritischer beurteilen zu können. Die entsprechende As-Dosis wurde jeden Morgen etwa um 8 Uhr injiziert. Die Blutentnahmen wurden im Laufe des Vormittags gegen 10 oder 11 Uhr gemacht. Das Blut wurde nach Möglichkeit — fast in allen Fällen — aus den Ohrvenen gewonnen, nur ganz selten brauchten wir zur Herzpunktion zu greifen. Die N-Bestimmungen wurden ebenfalls nach der für die Menschenversuche angegebenen Methode durchgeführt.

Versuch I

Wir sehen dasselbe Bild wie in den Versuchen am Menschen. Hier tritt bereits am 6. Tage nach Beginn der Injektion schlagartig eine deutliche R N-Verminderung auf. Der Ausgangswert lag um etwa 20 mg. Am 10. Januar fanden wir nur noch 9 mg. Neu und in die Augen springend ist an diesem Fall das starke Emporschnellen der Kurve am nächsten Tag etwa bis zum doppelten Nüchternwert, obwohl das As nicht abgesetzt worden war. Erst nachher stellten wir die Injektion ein, darauf kehrt die Kurve prompt zu Normalwerten zurück.

Versuch II

Dieser Versuch zeigt fast genau denselben Verlauf. Nachdem sich Tage hindurch die R N-Werte auf etwa gleicher Höhe halten,

sehen wir wiederum ohne Uebergang am 6. Tage eine deutliche Reduktion von 25 auf 7 mg. Besonders charakteristich ist in diesem Falle wieder der starke prozentuale Rückgang. Hier sehen wir dann die Kurve allmählich ansteigend wieder zu Normalwerten zurückkehren, nachdem das As abgesetzt worden war.

Versuch III u. IV

Auch diese beiden Versuche zeigen annähernd denselben Effekt. Vielleicht ist in diesen Fällen die RN-Veränderung nicht so eindeutig wie in den vorhergehenden, aber immerhin sehen wir eine deutliche Senkung, besonders auch wieder einen relativ starken Rückgang im Vergleich zu den G N-Werten. In Versuch 3 und 4 wurden dann auch wieder zu Anfang und am Ende der Injektionen Hb und Erythrozyten bestimmt. Wir sehen in beiden Fällen so gut wie keine Veränderung im roten Blutbild. Es soll noch erwähnt werden, daß bei allen bei diesen 4 Fällen vorgenommenen Gewichtsbestimmungen sich ebenfalls keine wesentlichen Veränderungen zeigten, vielleicht eine geringe Gewichtsabnahme in allen Fällen, die wohl auf die immerhin beträchtlichen täglichen Blutverluste bei der wenig kräftigen Rübenkost zurückzuführen sein mag.

Versuch V

Bei diesem Versuch spritzten wir zunächst 3 Tage lang die normale Dosis von 2,5 mg, ohne daß, wie es ja auch nicht anders zu erwarten war, schon eine deutliche Reaktion eingetreten wäre. Am Abend des 4. Tages injizierten wir dann 1 ccm der Arsylenlösung, also etwa 20 mg intravenös. Am Morgen des nächsten Tages machten wir eine Blutentnahme. Aus den Ohrvenen war nicht genügend Blut zu bekommen, deshalb wurde eine Herzpunktion vorgenommen. Eine Stunde später war das Tier, das schon bei der Punktion einen sehr apathischen Eindruck machte, verendet. Die R N-Bestimmung ergab einen Wert von 190 mg. Bei der Sektion des Tieres, die sofort vorgenommen wurde, fanden sich deutliche Veränderungen vor allem am Verdauungstraktus, obwohl die Vergiftung intravenös gesetzt

worden war. Die unteren Teile des Jejunums zeigten eine starke Hyperämie der kleinen Darmgefäße, die Serosa war eigentümlich sülzigschmierig belegt, die Schleimhaut, ebenfalls stark hyperämisch, zeigte stellenweise ulceröse Veränderungen. Im Darmlumen fand sich hämorrhagische Flüssigkeit. Die Leber und die übrigen Organe waren makroskopisch nicht verändert. Auch mikroskopisch zeigte die Leber keinen pathologischen Befund. In der Niere war eine geringgradige Verfettung der Rindenkanälchen eben nachweisbar.

Versuch VI

Dieser Versuch war ganz ähnlich. Das besser genährte und schwerere Tier war etwas resistenter. Am Tage nach der intravenösen Injektion der starken Dosis war es noch relativ munter. Der nächste Tag war ein Sonntag, an dem keine Bestimmung gemacht wurde. Montag morgens lag das Tier verendet in seinem Käfig. Die Obduction zeigte fast genau denselben Befund wie bei dem anderen Tier. Es war wiederum nur der Darm für das unbewaffnete Auge pathologisch verändert. Die letzte, am 2. Tag durchgeführte R N-Bestimmung ergab 34 mg.

Aus dem Ausgang dieser beiden letzten Versuche konnte man mit Sicherheit schließen, daß die Wirkung hoher As-Dosen auf die Blutzusammensetzung, insbesondere auf den R N-Spiegel ganz anders sein mußte, als wir sie vorher bei unseren Experimenten mit therapeutischen Dosen gefunden hatten. Zur genaueren Klärung dieser anders gearteten Wirkung führten wir nun noch eine Reihe von Tierversuchen unter Injektionen solcher toxischer Dosen durch. Da hierbei damit zu rechnen war, und da auch aus den beiden letzten Versuchen geschlossen werden mußte, daß unter diesen veränderten Umständen die Reaktion auf das Mittel sehr viel schneller eintreten würde, mußte unser Versuchsschema geändert werden. Wir mußten dazu übergehen, mehrmals am Tage die Bestimmungen durchzuführen, um evtl. zeitlich kurz hintereinander eintretende Schwankungen im N-Spiegel erfassen zu können. Dazu wäre die seither geübte Halbmikromethode nach Pincussen mit ihren jedesmaligen großen Blut-

entnahmen ungeeignet gewesen. Wir benutzten deshalb für diese Versuche die Mikrobestimmung nach Bang, bei der man jeweils nur $^1/_{10}$ ccm Blut zur Bestimmung braucht, und die außerordentlich genau arbeitet. Wir machten jedesmal 3 Bestimmungen pro Entnahme, und konnten uns davon überzeugen, daß bei exaktem Arbeiten die Fehlerbreite des Verfahrens sehr klein war. Auch diesmal setzten wir die Kaninchen schon 3—5 Tage vor Versuchsbeginn auf gleichbleibende Rübenkost und überzeugten uns durch mehrere an 2 — 3 Tagen stündlich durchgeführte Blutuntersuchungen am nicht behandelten Tier über die Tagesschwankungen des R N. Dabei fanden wir, daß die Blutstickstoffwerte im Laufe des Tages öfters Differenzen von 5—10—12 mg erkennen lassen. Fast durchweg lagen dabei die Morgenwerte etwas höher als die am Nachmittag und abends gefundenen. Im ganzen scheinen die Werte etwas hoch, weil ja nach der Bang'schen Methode die Bestimmung im Blut und nicht im Serum durchgeführt wird. Insgesamt wurden 5 Versuche an 4 Kaninchen durchgeführt: Am Versuchstag injizierten wir den Tieren morgens um 8 Uhr 20 mg As (in einem Fall 10 mg As) und machten zunächst eine Stunde später, dann alle 2—3—5 Stunden Blutuntersuchungen.

Versuch VII

Um uns über die zu wählende Dosis zu orientieren, injizierten wir zunächst dem kräftigen, gut entwickelten Kaninchen 10 mg As intravenös, nachdem vorher der R N bestimmt worden war. Eine Stunde später finden wir die Kurve um ein geringes unter dem Ausgangswert, bei den weiteren Untersuchungen in dauerndem, wenn auch geringgradigen Ansteigen begriffen, am Morgen des nächsten Tages dagegen bereits wieder im Abfallen zu normalen Werten. Eine deutliche Veränderung im Benehmen des Tieres war nicht nachzuweisen.

Versuch VIII (s. Kurve)

Das Kaninchen ist wesentlich kleiner und jünger. Vier Stunden nach der Injektion von 20 mg ist der R N um 13 mg gesunken, von

da an steigt er stetig und erreicht bei der letzten Bestimmung an diesem Tage 100 mg. Das Tier ist bei der letzten Entnahme ziemlich apathisch und sträubt sich nicht mehr gegen den Eingriff. Am nächsten Morgen ist es am Verenden. Während des Versuches, die Ohrvenen anzustechen, stirbt es. Nach einer schnellen Sektion läßt sich aus dem Herzen noch genügend Blut zur Bestimmung gewinnen. Der R N ist seit gestern abend noch bedeutend gestiegen. Die path. Darmveränderungen waren ähnlich den in Fall 5 u. 6 beschriebenen.

Versuch IX

Zu diesem Versuch wird dasselbe Tier wie beim Versuch 7 benutzt. Diesmal wurden ihm 20 mg As in die Ohrvene injiziert. Die Kurve verläuft ganz ähnlich der bei dem Versuch 7 beschriebenen. Eine anfängliche Erniedrigung läßt sich diesmal nicht konstatieren. Die R N-Werte steigen langsam aber dauernd, das Tier scheint unter der Vergiftung nicht wesentlich zu leiden. Im Laufe des folgenden Tages steigt die Kurve langsam weiter an. Das Kaninchen sitzt zusammengekauert in seinem Käfig, frißt nichts und kümmert sich nicht um seinen Stallgenossen. Am nächstfolgenden Tag macht es bereits wieder einen ganz anderen Eindruck, es hat während der Nacht seine Rübe aufgefressen, springt umher und spielt mit den anderen Kaninchen. Die Kurve kehrt gegen Ende dieses Tages zu normalen R N-Werten zurück.

Versuch X

Am ersten Versuchtag erreicht der R N gegen Abend sehr hohe Werte, liegt am Morgen des nächsten Tages beträchtlich tiefer, um aber dann wieder anzusteigen. In der 2. Nacht nach der Injektion tritt der Exitus ein.

Versuch XI

Dieser Versuch zeigt wieder das ganz charakteristische Ansteigen der Kurve, das sich am 2. Tage bis zum Tode des Tieres fortsetzt.

In 5 Versuchen sehen wir jedesmal ein starkes Ansteigen der R N-Kurve. In zwei Fällen ging diesem Anstieg eine Senkung voraus.

Um eine Erklärung dieses eigentümlichen Verhaltens der R N-Kurve im Blut nach As-Medikation geben zu können, ist es notwendig, sich zunächst einmal grundlegend über den Einfluß des As auf den Stoffwechsel klar zu werden. Wenn wir in dieser Hinsicht die Literatur durchsehen, so finden wir eine ganze Reihe von Arbeiten, die sich mit dem Thema beschäftigen, und die zum großen Teil zu einheitlichen Ergebnissen führen. Grundlegend und umfassend sind die Untersuchungen von Giess[4]) in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts. Er fütterte neugeborene Kaninchen mit arseniger Säure in Dosen von ½—2 mg, und konnte eine erhebliche Gewichtszunahme und bedeutend stärkeres Wachstum gegenüber seinen Kontrolltieren konstatieren. Schon vor ihm war es Roussin[5]) aufgefallen, daß Kaninchen, die er Wochen hindurch mit kleinen As-Mengen fütterte, überraschend groß und lebhaft wurden. Diese Untersuchungen werden durch die Ergebnisse einer Reihe von anderen Autoren bestätigt, insbesondere durch Weiske[6]), der bei Hammeln, die sich im N-Gleichgewicht befanden, durch täglich gesteigerte As-Mengen (0,005—0,1 g) eine geringe Verminderung der N-Ausscheidung und Gewichtszunahme fand, die er durch gesteigerten Eiweißansatz erklärte. In dieselbe Zeit fallen Arbeiten von Gäthgens[7]) und Kossel[8]), die am hungernden Hund durch toxische As-Gaben starke Erhöhung der N-Ausscheidung und rapide Gewichtsabnahme konstatieren, Erscheinungen, die nach Absetzen des As trotz fortdauerndem Hunger sich sofort zurückbildeten, also mit Bestimmtheit auf das As zu beziehen waren. Dagegen konnten von Boek[9]) und Fokker[10]) unter denselben Versuchsbedingungen mit kleineren Dosen keine merklichen Veränderungen des Eiweißverbrauchs erzielen. Jahre später fand Imjanitof[11]) bei Untersuchung der N-Bilanz nach kleinen As-Dosen in fast allen Fällen eine Stickstoffretention und Stoffansatz. 1910 veröffentlichte Onaka[12]) eine Arbeit über Atmungsversuche an Gänseerythrozyten. Er fand unter dem Einfluß von As eine starke Einschränkung des Sauerstoffverbrauchs, und er erklärt das As als oxydationshemmendes Gift ähnlich

in seiner Wirkung wie die Blausäure. 1923 injizierten Liebensny und Vogt[13]) Menschen mit normalen und solchen mit pathologisch gesteigertem Grundumsatz 3—4 Wochen lang Dosen von 0,01 bis 0,15 Natr. kakodylicum und finden beträchtliche Herabsetzung des Grundumsatzes und erheblichen Stoffansatz. Die Grundumsatzverminderung war aber besonders deutlich bei hyperthyreotisch gemachten Ratten. In derselben Richtung liegen Versuche von Hildebrandt und Nishiura[14]), die die Wirkung verschiedener As-Dosen auf den Gasstoffwechsel untersuchen. Bei sehr kleinen Dosen ließ sich ein Einfluß feststellen, während höhere toxische Dosen zu einer deutlichen Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs und gleichzeitig zu vermehrter CO_2-Produktion führten. Bei schilddrüsengefütterten Ratten konnten sie dagegen schon mit wesentlich kleineren Dosen eine deutliche O_2-Einschränkung erzielen. Interessant ist eine Feststellung Sestinis[15]) aus demselben Jahre, der aus histologischen Befunden sich zu dem Schluß berechtigt glaubt, daß die Schilddrüse unter dem Einfluß der As-Medikation in einen Zustand verringerter Tätigkeit gerät.

Zur selben Zeit veröffentlichen Kramar und Tomesik[16]) eine Arbeit: „Ueber die Wirkung des As auf den Stoffwechsel", in der sie die oxydationshemmende Wirkung des As auf eine andere Art zu beweisen versuchen. Sie gehen dabei von der Tatsache aus, daß gehemmte Oxydation — Stoffwechselverlangsamung — letzten Endes durch eine azidotische, Stoffwechselbeschleunigung durch eine alkalische Reaktionsverschiebung des Blutes und der Gewebssäfte gekennzeichnet wird, und finden, daß bei therapeutischer As-Medikation die täglich ausgeschiedene Phosphatmenge und die Wasserstoff-Ionen-Konzentration im Harn zunehmen. Das sind Zeichen einer gesteigerten Säureausscheidung, die für eine im intermediären Stoffwechsel sich abspielende Verschiebung nach der sauren Seite sprechen. Daraus ziehen sie den Schluß: „Die ansatzfördernde Wirkung des As beruht auf einem Darniederliegen der oxydativen Zelltätigkeit."

Vier Jahre später findet Korowitsky[17]), daß sowohl die perorale als auch die parenterale As-Behandlung in der Regel zu einer Stei-

gerung des Kohlenstoff- und des Oxydationsquotienten im Harn führt. Auch das deutet auf das Prävalieren der Oxydationshemmung, insbesondere auf eine qualitative Verschlechterung der Oxydationen. Aehnlich wie Onaka (s. früher) ging in neuster Zeit Osakawa[18]) vor, indem er den Einfluß des As auf den Blutgaswechsel untersucht. Bei geringsten Mengen fand er den Sauerstoffverbrauch unbeeinflußt, die CO_2-Bildung gehemmt. Auf den verschiedensten Wegen kommen fast alle Autoren zu dem gleichen Ergebnis:

Das Arsen wirkt hemmend auf die oxydativen Prozesse im Körper, es setzt in geringen Dosen den Grundumsatz herab und wirkt fördernd auf die assimilatorischen Vorgänge; toxische Dosen führen dagegen zu gesteigertem Stoffabbau, zu vermehrtem Eiweißzerfall.

Ueber RN-Untersuchungen nach As-Gaben fand ich zwei Arbeiten von englischen Autoren aus dem Jahre 1927. Pribyl[19]) machte bei Kaninchen, denen er pro kg 10 mg As_2O_3 injiziert hatte, N-Bestimmungen im Blut und Harn. Der RN nahm stark zu, ein Ergebnis, das wir bei diesen Dosen durchaus bestätigen konnten; im Harn war der Gehalt an G-N wie an Harnoff-N beträchtlich vermehrt. Zu weniger eindeutigem Ergebnis gelangten Weiß und Corson[20]) bei RN-Untersuchungen nach Salvarsanbehandlung. Sie fanden einmal nach einer Injektion von 0,6 Arsphenamin im Laufe einer Woche einen Anstieg von 30 auf 38 mg, nach einer weiteren Injektion 44 mg/100 ccm Blut. Eine Erklärung dieses RN-Anstiegs wird von Pribyl nicht gegeben. Die andere Arbeit konnte ich nur auszugsweise in Ronas Berichten finden.

Wie ist nun das Verhalten des RN, einmal die Senkung bei kleinen Gaben, zum anderen der starke Anstieg nach toxischen Dosen zu erklären.

Die normale Höhe des RN-Spiegels im Blut wird garantiert durch ein harmonisches Zusammenspiel zwischen der Bildung und Ausscheidung der im RN erfaßten Stoffwechsel-Endprodukte. Eine path. Veränderung des RN, ein Sinken oder Ansteigen beweist also

zunächst nur, daß im Blut ein Mißverhältnis zwischen N-Zufuhr und -Abtransport besteht. Eine Senkung z. B. könnte einmal dadurch bedingt sein, daß bei normalem N-Angebot dauernd mehr ausgeschieden wird und zum anderen aber auch durch mangelhafte Bildung bei normaler Ausscheidung. Für eine Erhöhung des R N-Spiegels wäre umgekehrt entweder gehemmte Ausscheidung oder pathologisch gesteigerte Bildung verantwortlich zu machen. Von vornherein erscheint ja eine wesentliche Vermehrung des R N im Blut bei intakter Niere unwahrscheinlich, da diese doch durchaus imstande ist, das Ueberangebot an harnfähigen N-Substanzen durch vermehrte Ausscheidung zur Norm zurückzuführen. Nun hat aber v. Monakow[21]) gezeigt, daß trotz guter, ja selbst bei stark vermehrter N-Ausscheidung eine Erhöhung des R N-Spiegels beobachtet wird, wenn eine akute Ueberschwemmung des Blutes mit N-haltigen Substanzen eintritt. Andrerseits veröffentlicht er Fälle von maligner Nephrosklerose oder hochgradiger kardialer Stauung, die mit Anurie oder stärkster Oligurie einhergehen, bei denen trotz nachgewiesener N-Retention keine wesentliche Erhöhung des R N stattfand. Er glaubt, daß sehr viel N in den Geweben gespeichert werden kann. Daraus resultiert mit Sicherheit, daß auch extrarenale Einflüsse, vor allen Dingen der toxisch gesteigerte Eiweißzerfall, den R N-Spiegel wesentlich beeinflussen können. So fanden verschiedene Autoren im Fieber und bei den verschiedensten Infektionskrankheiten eine starke Vermehrung des Blut-Reststickstoffs, ohne daß eine Ausscheidungsstörung von seiten der Niere vorgelegen hätte. Auch Löwe[22]), der den R N bei der Reiztherapie untersucht und fast durchgehend erhöhte Werte findet, denkt neben anderen Ursachen (Veränderungen im Wassergehalt des Blutes und der Gewebe) vor allem auch an eine vermehrte Bildung durch gesteigerten Eiweißzerfall.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß der R N ansteigen muß, wenn bei gesteigertem Eiweißabbau dem Blut in der Zeiteinheit mehr N zugeführt wird, als gleichzeitig durch die Nieren abgegeben wird. Andrerseits ist es nach diesen Ueberlegungen durchaus einleuchtend, daß eine verminderte Verbrennung von Eiweißsubstanzen zu einer Erniedrigung der R N-Werte im Blut führen muß. Nun

fanden wir in unserer ersten Versuchsreihe nach therapeutischen As-Dosen in der übergroßen Mehrzahl der Fälle eine beträchtliche, in den anderen Versuchen eine weniger eindeutige, aber immer vorhandene Senkung des R N-Spiegels im Blut. Aus den Gasstoffwechselversuchen der angeführten Autoren geht klar hervor, daß es sich bei der Wirkung dieser von uns verwendeten Mengen um eine Einschränkung des O_2-Verbrauchs, um verminderte Oxydationen handelt. Der Grundumsatz wird herabgesetzt. Die Beobachtung des N-Wechsels ergab ebenso eine eindeutig positive N-Bilanz, das bedeutet N-Retention und Stoffansatz, jedenfalls niemals eine vermehrte N-Ausscheidung. Daraus läßt sich mit größter Wahrscheinlichkeit folgern, daß die von uns gefundene R N-Erniedrigung durch die oxydationshemmende Wirkung des As bedingt sein muß. Denn eine Veränderung des Eiweißumsatzes muß sich letzten Endes in einer Veränderung der als R N zusammengefaßten Endprodukte des N-Stoffwechsels messen lassen, und eine Verringerung des Eiweißabbaues muß bei normaler Ausscheidung im Endeffekt zu einer Verarmung des Blutes an diesen Substanzen führen.

Andrerseits würde dann das Resultat unserer 2. Versuchsreihe mit den toxischen As-Gaben verständlich durch den umgekehrten Vorgang eines stark vermehrten Eiweißzerfalls. Denn ohne Zweifel ist die starke R N-Erhöhung, die wahrscheinlich infolge individuell verschiedener Resistenz in einem Teil der Fälle bis zum Tode des Tieres zu verfolgen war, in anderen Fällen unter dem Verschwinden der Intoxikationserscheinungen im Laufe von Tagen zur Norm zurückfiel, auf den Einfluß des As zu beziehen. Es ist kaum anzunehmen, und es sei in diesem Zusamenhang noch einmal auf die Arbeiten von Monakow[24]) verwiesen, daß eine wenn auch noch so starke Nierenschädigung innerhalb kürzester Zeit zu einer derartigen Ueberschwemmung des Blutes mit N-Produkten führen könnte. Zudem war die Nierenschädigung in unseren Fällen im mikr. Bild noch gerade eben erkennbar. Da also die gestörte Ausscheidung nicht, wenigstens keinesfalls allein für den starken R N-Anstieg verantwortlich gemacht werden kann, ist mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen,

daß es sich in diesen Fällen um stark vermehrte Bildung der RN-Substanzen infolge höchstgradig gesteigerten Eiweißzerfalls handeln muß. Es dürfte auch ohne Zweifel feststehen, daß es diesmal die stark erhöhte O_2-Einschränkung ist, die nun nicht mehr, wie nach kleinen As-Dosen, zu verminderter Dissimilation und vermehrter Assimilation und damit zu Stoffansatz führt, sondern sich jetzt in einem gesteigerten Gewebszerfall in beschleunigtem Eiweißabbau ausdrückt. Es ist dann klar, daß die dabei statthabende Vermehrung der Stickstoffwechselendprodukte, also der RN-Substanzen, in der Hauptsache auf eine starke Erhöhung der Aminosäurenfraktion zu beziehen ist, denn bis zu den Aminosäuren vermag der Körper das Eiweiß ohne O_2-Verbrauch abzubauen.

Zusammenfassend ist also zu betonen: Die oxydationshemmende Wirkung des As führt bei kleineren Dosen zu einer Hemmung der dissimilatorischen Vorgänge, zu Stoffansatz und verursacht eine deutliche Senkung des RN-Spiegels im Blut, nach toxischen Dosen finden wir dagegen eine starke Beschleunigung der Dissimilation, Gewebszerfall und ein starkes Anschwellen der RN-Werte.

Zum Schluß sei noch kurz auf die Beeinflussung des Blutbildes durch das As eingegangen. Seit Jahrzehnten gelten die verschiedenen As-Präparate bei den Praktikern neben dem Eisen als die besten Mittel zur Bekämpfung der Blutarmut. Wissenschaftliche Untersuchungen an Menschen und Tieren, — die Literatur darüber ist ziemlich reichhaltig —, führten zu sehr widersprechenden Resultaten [Stierlin[23]), Reich[24]), Baumann[25]), Bettmann[26]), Zwetkof[27]), Neuschloss[28]), Mansfeld[29]).] Fast durchgehend konnte eine eindeutige Beeinflussung des Blutbildes (besonders der Erythrozyten) nach therapeutischen As-Gaben niemals mit Sicherheit konstatiert werden. Auch unsere Untersuchungen zeitigen kein eindeutiges Ergebnis. Dagegen fand z. B. A. Zwetkof, die bei einer großen Anzahl von Pat. zu recht vieldeutigen Resultaten kommt, daß eine deutliche Besserung des Blutbildes eintrat, wenn große As-Mengen vertragen wurden. Andere Autoren, so Neuschloss und Mansfeld, räumen der

durch die Arsenmedikation veränderten Schilddrüsentätigkeit einen Einfluß auf die Blutregeneration ein.

Erst in diesem Jahr erschien in der Klinischen Wochenschrift eine Arbeit von Wiehels und Hofer[30]) über Blutstudien nach As-Medikation. Wiehels zählt die Retikulozyten im peripheren Blut bei gesunden Menschen, die er mit As behandelte. Veränderungen der Zahlen und Formen der Retikulozyten gelten ja als feines Kriterium für Knochenmarkstätigkeit und Erythropoese. Er findet nach kleinen Arsendosen keinerlei Beeinflussung der Hämopoese, keine vermehrte oder verminderte Ausschwemmung von Retikulozyten. Sehr große Dosen dagegen (0,01—0,15 g Liq. Kal. arsenicos), das ist die höchstzulässige Menge von 30 Tr. der Fowler'schen Lösung, führten zu einem rapiden Anschwellen der Retikulozytenzahl im Blut. Dabei traten dann auch immer Erscheinungen einer akuten oder subakuten As-Intoxikation auf, die zum Absetzen der Kur zwangen. Dagegen gelang es durch allmähliches Einschleichen mit täglich gesteigerten As-Dosen die Vergiftungserscheinungen hintanzuhalten, während der Einfluß auf die Blutregeneration bestehen blieb. Wiehels gibt keine Erklärung über diese eindeutige Wirkung toxischer As-Dosen. Wir möchten auf Grund unserer Arbeit annehmen, daß es in diesem Fall die reichliche Ueberschwemmung des Blutes mit Aminosäuren, eine Folge des toxischen Eiweißzerfalles nach hohen As-Dosen war, die ihrerseits eine starke Reizung des Knochenmarks im Sinne einer gesteigerten Blutregeneration auslöste. Denn in neuerer Zeit ist durch verschiedene in- und ausländische Autoren bestätigt worden, besonders im Zusammenhang mit Arbeiten über perniziöse Anaemie, daß den Aminosäuren ein starker Einfluß auf die Erythropoese eingeräumt werden muß. Auch in unserer Klinik konnte Schlierbach[31]) in einer Arbeit über den Einfluß von injizierbaren Leberextrakten auf die p. A. feststellen, daß die Aminosäuren (Schlierbach verwendete ein Histidin- und Tryptophangemisch von Hoffmann - La Roche) eine deutlich vermehrte Ausschwemmung von Retikulozyten im Blute verursachen. Sollten sich, was durchaus wahrscheinlich ist, die Resultate von Wiehels bestätigen lassen, so wäre in Zukunft zu be-

achten, daß bei Anwendung des As als Antianämicum einerseits, als Roburans andrerseits, die Dosierungsfrage von ausschlaggebender Bedeutung ist. Für die Behandlung der Blutarmut kämen also nur sehr hohe Dosen in Frage; die dabei eintretenden Vergiftungserscheinungen können nach Wiehels durch allmähliche Gewöhnung an höhere Gaben vermieden werden. Zu Mast- und Kräftigungszwecken müßte das As in den seither üblichen therapeutischen Dosen, die zu N-Retention und Stoffansatz führen, weiter gegeben werden. Dabei könnten jedesmal zeitweilige Untersuchungen des R N im Blute als vorzügliche Kontrolle der jeweiligen As-Wirkung, aber auch als diagnostisches und prognostisches Mittel bei As-Vergiftungen in Anwendung gebracht werden.

Tabelle I

A. Jung

Datum	Dosis/mg	GN/mg	RN/mg	RN %	Hb	Erythrozyten
8. VI.	—	950	46	4,8	102 %	4,76 Mill
8. „	45 mg As					
9. „	45 „ „					
10. „	45 „ „	870	35	4,05	96 %	4,6 „
11. „	45 „ „					
12. „	45 „ „					
13. „	45 „ „	781	26	3,33	95 %	4,8 „
16. „	—	1120	25	1,72	98 %	4,88 „

Tabelle II

Fr. Reuter

8. VI.	—	970	26	2,68	65	4,09
9. „	45 mg As	—	—	—	—	—
10. „	45 „ „	—	—	—	—	—
11. „	45 „ „	1160	27	2,33	62	4,00
12. „	45 „ „	—	—	—	—	—
13. „	45 „ „	—	—	—	—	—
14. „	45 „ „	1037	26	2,50	59	3,9
16. „	—	1100	17	1,5	55	3,86

Tabelle III

Fr. Jung

10. VI.	–	900	21	2,35	64	3,3
11. „	45 mg As	—	—	—	—	—
12. „	45 „ „	—	–	—	—	—
13. „	45 „ „	1050	24	2,2	71	3,32
14. „	45 „ „	—	—	—	—	—
15. „	45 „ „	990	17	1,67	69 %	3,2 Mill.
16. „	45 „ „	—	—	—	—	—
18. „	—	1110	18	1,6	65 %	3,2 Mill.

Tabelle IV

M. Lorenz

12. VI.	—	1039	21	2,03	—	—
15. „	45 mg As	—	—	—	—	—
16. „	45 „ „	1078	23	2,13	—	—
17. u. 18.	45 „ „	—	—	—	—	—
19. VI.	45 „ „	1150	23	2,0	—	—
20.-24. VI.	je 45 As	—	—	—	—	—
28. VI.	—	902	14	1,55	—	—
3. VII.	—	812	25	3,08	—	—

Tabelle V

P. Diehsen

Datum	Dosis/mg	GN/mg	RN/mg	RN %
24. X.	—	1050	17	1,62
8. XI.	45 As	—	—	—
9. „	—	1223	21	1,71
10. u. 11.	je 45 „	—	—	—
12. XI.	45 „	1050	33	3,15
13.-16. XI.	je 45 „	—	—	—
17. XI.	45 „	762	22	2,88
18.-22. XI.	je 45 „	—	—	—
24. XI.	—	662	9	1,36

Tabelle VI

Klingelhöfer

					Hb	Erythrozyten
31. XII.	—	896	22	2,45	82 %	4,74 Mill.
anschließ.	45 As	—	—	—	Leuko: 7000	
2. I. 33	45 „	1176	23	1,96	**Ausstrich:**	
4. I. 33	45 „	1176	19	1,62	Seg. 54 %; Eos. 3 %;	
5. I. 33	45 „	—	—	—	Lymph. 40 %; Mon. 3 %	
6. I. 33	45 „	1008	20	1,98		
9. I. 33	45 „	—	—	—		
10. I. 33	45 „	896	18	2,0		
11.-13. I.	45 „	—	—	—		
16. I. 33	je 45 „	1036	11	1,06	78 %	5,46 Mill.
26. I. 33	—	1092	20	1,92	**Ausstrich:**	
					Seg. 63 %; Eos. 3 %; Lymph. 30 %; Mon. 4 %	

Tabelle VII

Fr. Opitz

6. I. 33	—	1142	20	1,75
18. I. 33	45 As	1042	17	1,63
20. I. 33	—	904	7	0,77

Tabelle VIII

Fr. Schmidt

Datum	Dosis/mg	GN/mg	RN/mg	RN %
11. I. 33	—	526	15	2,85
anschl.				
täglich	je 45 mg As			
18. I. 33	45—As	912	8	0,87
19. I. 33	45—As			
20. I. 33	45—As	960	8	0,83
21. I. 33	45—As			
26. I. 33	—	926	12	1,29
3. II. 33	—	1080	14	1,29
10. II 33	—	—	15	—

Tabelle IX

Besis

8. II.	—	1176	26	2,21
anschl. u.				
dann tägl. je	45—As			
20. II.	45—As	1184	19	1,60
24. II.	—	1153	20	1,73
4. III.	—	994	20	2,01

Tabelle X

Frl. Damm

27. I. 33	—	1296	18	1,38
27.—31.	je 45—As			
1. II.	45—As	1002	15	1,50
2.—3. II.	je 45—As			
4. II.	45—As	1036	12	1,15
9. II.	—	1114	27	2,42

Tabelle XI

Kaninchen I. Gewicht: 2.130 kg.

Datum	Dosis/mg	GN/mg	RN/mg	RN %
3. I. 33	—	910	25	2,75
4. I. 33	—	952	19	2,0
anschl.	2,5 As			
5. I.	2,5 As	784	17	2,17
6. I.	2,5 As	826	18	2,17
7. I.	2,5 As			
9. I.	2,5	672	23	3,42
10. I.	2,5	756	9	1,19
11. I.	2,5 As	952	36	3,78
12. I.	—	700	21	3,0
16. I.	—	616	23	3,73

Tabelle XII

Kaninchen II. Gewicht: 2.180 kg.

2. I.	—	910	24	2,63
3. I.	—	910	32	3,52
4. I.	—	896	23	2,58
anschl.	2,5 As			
5. I.	2,5 As	1092	21	1,92
6. I.	2,5 As	924	21	2,27
7. I.	2,5 As			
9. I.	2,5 As	756	20	2,65
11. I.	2,5	784	7	0,90
12. I.	2,5 As	952	14	1,47
16. I.	—	896	35	4,0

Tabelle XIII

	Kaninchen III. Gewicht: 1.930 kg.				Hb	Erythr.
27. I.	—	924	25	2,70		
31. I.	—	756	28	3,70	55 %	2,98 Mill.
1. II.	2,5 As					
2. II.	2,5 As	672	31	4,82		
3. II.	2,5 As					
4. II.	2,5 As	780	24	3,0		
5.—6. II.	je 2,5 As					
7. II.	2,5 As	756	13	1,72		
9. II.	—	856	27	3,15		
11. II.	—	816	28	3,42	52 %	2,56 Mill.

Tabelle XIV

Kaninchen IV. Gewicht: 2.050 kg.

Datum	Dosis/mg	GN mg	RN/mg	RN %	Hb	Erythrozyten
27. I.	—	1064	31	2,91		
31. I.	—	1020	32	3,14	60 %	3,40 Mill.
anschl.	2,5 As					
2. II.	2,5 As	938	25	2,88		
3.—5. II.	je 2,5 As					
5. II.	2,5 As	980	27	2,55		
6. II.	2,5 As					
7. II.	2,5 As	812	17	2,09		
8. II.	2,5 As	928	18	1,94	60 %	3,68 Mill.
12. II.	—	1036	29	2,80		

Tabelle XV

Kaninchen V. Gewicht: 1.780 kg.

2. III.	—	784	28	3,57		
17. III.	—	784	24	3,06		
2. IV.	—	856	27	3,15		
3.—5. IV.	je 2,5 As					
6. IV.	2,5 As	768	19	2,48		
7. IV.	2,5 As i. v.					
8. IV.	—	1036	179	17,27	+	

Tabelle XVI

Kaninchen VI. Gewicht: 2.0 kg.

17. III.	—	988	20	2,03		
3. IV.	—	956	21	2,19		
3.—5. IV.	je 2,5 As					
6. IV.	2,5 As	850	18	2,22		
7. IV.	2,5 As i. v.					
8. IV.	—	788	34	4,32	+	
9. IV.	—					

Tabelle für die Versuche an Kaninchen mit hohen As-Dosen

Tabelle XVII Kaninchen I

Datum	Tageszeit	Dosis/mg	RN/mg
21.IV.	9 h	nüchtern	32
	9,15	10 mg	—
	10 h	—	26
	12	—	39
	15	—	42
	18	—	49
	20	—	52
22.IV.	8 h	—	42

Tabelle XVIII Kaninchen II

Datum	Tageszeit	Dosis/mg	RN/mg
22.IV.	9 h	nüchtern	36
	9,15	20 mg	39
	10,00	—	39
	11	—	36
	13	—	23
	16	—	48
	19	—	56
	22	—	101
23.IV.	8 h	—	129 +

Tabelle XIX Kaninchen I

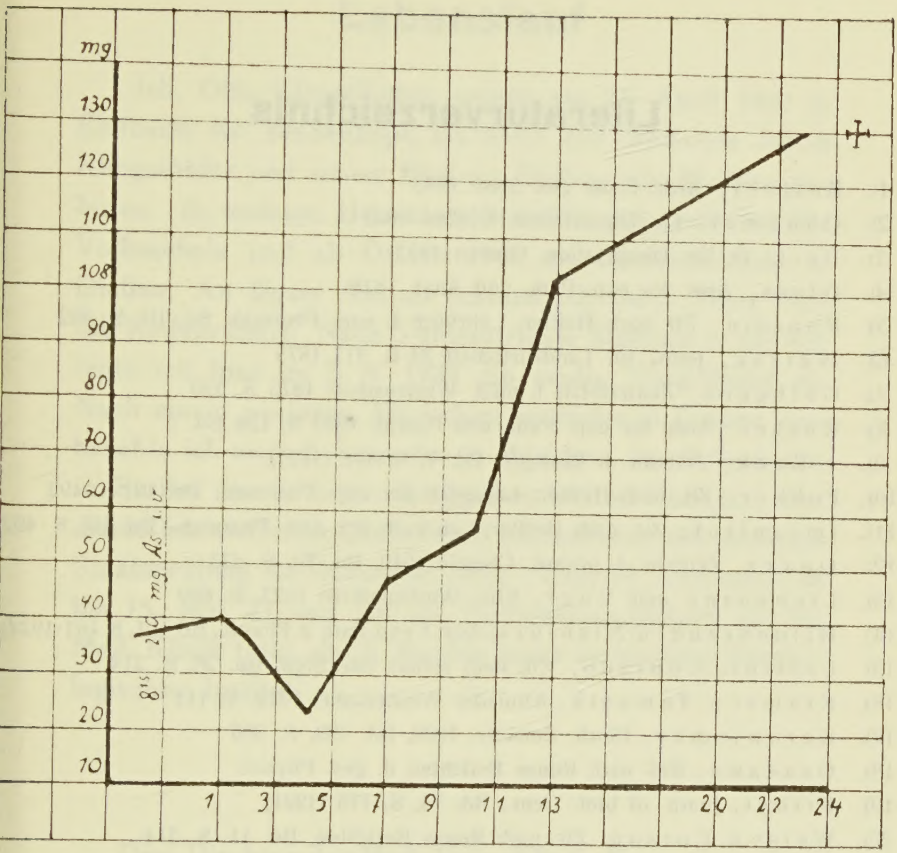
24.IV.	8 h	nüchtern	36
	8,15	20 mg	—
	10	—	44
	12	—	48
	15	—	55
	18	—	49
	21	—	53
25.IV.	9 h	—	58
	12	—	72
	19	—	83
26.IV.	8 h	—	65
	15	—	40

Tabelle XX Kaninchen III

25.IV.	9 h	nüchtern	32
	9,15	20 mg	—
	11	—	33
	13	—	42
	17	—	112
	21	—	144
26.IV.	9 h	—	86
	13	—	104 +

Tabelle XXI Kaninchen IV

26.IV.	8 h	nüchtern	39 mg
	8,15	20 mg	
	10	—	33
	12	—	33
	16	—	51
	20	—	61
27.IV.	8 h	—	88
	12	—	112 +



Versuch VIII

22. VI. 1933

Literaturverzeichnis

1). Büttner, Arch. f. die ges. Med. 1933
2). Ohnacker, Dr. Dissertation, Gießen 1933
3). Burk, O. Dr. Dissertation, Gießen 1933
4). Giess, Arch. für exp. Path. und Anat. 1878
5). Roussin, Zit. nach Heffler, Lehrbuch f. exp. Pharmak. Bd. III, S. 492
6). Weiske, Journ. für Landwirtschaft 23 S. 317 1875
7). Gäthgens, Zentralblatt f. med. Wissenschaft 1875 S. 529
8). Kossel, Arch. für exp. Path. und Pharm. 1876 S. 128 Bd. 5
9). v. Boek, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 7, S. 418 (1871)
10). Fokker, Zit. nach Heffler, Lehrbuch der exp. Pharmak., Bd. III, S. 492
11). Imyanitof, Zit. nach Heffler, Lehrbuch der exp. Pharmak., Bd. III, S. 492
12). Onaka, Zeitschr. f. physol. Chemie 1910, Bd. 70, S. 433
13). Liebensny und Vogt, Klin. Wochenschrift 1923, S. 689
14). Hildebrandt u. Nishiura, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 101, S. 161 (1924)
15). Lestini, Conrado, Zit. nach Ronas Berichten, Bd. 26, S. 214
16). Kramar u. Tomesik, Klinische Wochenschr. 1924, S. 111
17). Karowischky, Bioch. Zeitschr. 1928, Bd. 199, S. 366
18). Osakawa, Ref. nach Ronas Berichten d. ges. Physiol
19). Pribyl, Journ. of biol. Cem., Bd. 74, S. 775 (1921)
20). Weiss u. Corson, Zit. nach Ronas Berichten, Bd. 11, S. 514
21). v. Monakow, Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 116 (1914) u. Bd. 122, 1917
22). Löwe, Deutsch. med. Wochenschrift, Bd. 2, S. 1463, (1923)
23). Stierlin, Arch. für Klin. Med., Bd. 45, S. 256 (1889)
24). Reich, Zit. nach Heffler, Lehrbuch f. exp. Pharm., Bd. III, S. 485
25). Baumann, Journ. of Physiol, Bd. 29, S. 18 (1903)
26). Bettmann, Beitr. z. paht. An. u. allg. Pathol., Bd. 23, S. 377 (1908)
27). Zwetkof, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 9, S. 393 (1911)
28). Neuschlosz, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol., Bd. 101, S. 492 (1915)
29). Mansfeld, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol, Bd. 152 (1912)
30). Wiehels u. Hofer, Klin. Wochenschrift 1933, S. 519
31). Schlierbach, Dr. Dissertation, Gießen 1932

Lebenslauf

Ich, Otto Klingelhöfer, wurde am 23. April 1909 in Endbach, Kr. Biedenkopf, als Sohn des Landwirts Jakob Klingelhöfer und seiner Ehefrau Emilie, geb. Pfeiffer, geboren. In meinem Heimatort besuchte ich zunächst die Volksschule und ab Ostern 1920 die Oberrealschule in Gießen. An dieser Anstalt bestand ich am 3. März 1927 die Reifeprüfung. Nach 5-semestrigem Studium in Gießen legte ich hier im S. S. 1929 die mediz. Vorprüfung ab. Nach einem weiteren, klinischen Semester in Gießen verbrachte ich mein 7. Semester in München, das 9. Semester in Berlin, das 8. sowie die beiden letzten Semester studierte ich wieder in Gießen und bestand hier die ärztliche Staatsprüfung im Dezember 1932. Vom 27. Dezember 32 bis 15. Mai 33 war ich als Medizinalpraktikant an der Med. Klinik tätig, ab 15. Mai bis heute im hiesigen Phathologischen Institut.

Dem Direktor der Med. Univ.-Klinik, Herrn Geh. Prof. Dr. Voit, danke ich herzlichst für die freundliche Ueberlassung der Arbeit.

Herrn Privatdozent Dr. Büttner bin ich für seine freundliche Unterstützung und zahlreichen Anregungen zu herzlichem Dank verpflichtet.